

4  
D. 16077 FA  
✓

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITE - CERTIFICAT D'ADDITION

Code de la propriété intellectuelle-Livres VI

### DECISION DE DELIVRANCE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle décide que le brevet d'invention n° 95 14086 dont le texte est ci-annexé est délivré à:  
**PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.**

La délivrance produit ses effets pour une période de vingt ans à compter de la date de dépôt de la demande, sous réserve du paiement des redevances annuelles.

Mention de la délivrance sera faite au Bulletin Officiel de la propriété industrielle n° 98/07 du 13.02.98 (n° de publication 2 741 619).

Fait à Paris, le 13.02.98

Le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle

D. HANGARD

BEST AVAILABLE COPY

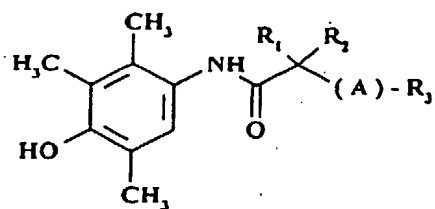
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'anilides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

Elle concerne également l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'athérosclérose.

- 5 Le cholestérol alimentaire est absorbé sous forme de cholestérol libre par les cellules intestinales, puis estérifié par l'enzyme ACAT (acyl CoA : cholestérol O - Acyl transférase), dans le sérum. L'inhibition de l'ACAT prévient l'absorption intestinale et l'accumulation de cholestérol dans le tissu artériel. En outre, les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont, après oxydation, captées par les "Scavenger receptors" et conduisent à la formation de la cellule spumeuse, point de départ de la plaque d'athérome. (D. STEINBERG et al., England. J. Med. 320, 915-924, 1989).

- 10 L'objet de la présente invention vise à obtenir de nouveaux dérivés hypocholestérolémians et anti-oxydants pouvant agir à la fois sur la quantité et la qualité des L.D.L dans le but de réduire leur potentiel athérogène et leurs effets délétères à long terme sur la paroi vasculaire.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I.



dans laquelle :

- 25  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre :
- l'hydrogène
  - un radical alcoyle linéaire ou ramifié en  $C_1 - C_6$
  - un groupement aromatique tel que phényle, naphthyle ou pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en  $C_1 - C_4$ , alcoxy en  $C_1 - C_4$ , hydroxyle ou halogéno.
- 30  $R_3$  représente une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée en  $C_6 - C_{15}$  ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en  $C_1 - C_4$  alcoxy en  $C_1 - C_4$ , hydroxyle ou halogéno.
- $A$  représente un atome d'oxygène ou de soufre ou le groupement sulfoxy.

Les composés de formule générale I pouvant posséder des centres asymétriques, la présente invention couvre les différents stéréoisomères ou énantiomères et leurs mélanges.

Les composés de formule générale I peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

Enfin, les procédés de synthèse permettant d'accéder aux composés de formule générale I font également partie de la présente invention.

Les composés de formule générale I peuvent être obtenus selon l'une des méthodes suivantes (schéma I) :

Méthode A :

a) Traitement du chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un  $\alpha$  halogéno halogénure d'acyle II, dans lequel Hal et Hal' représentent le brome ou le chlore et  $R_1$ ,  $R_2$  ont la même signification que précédemment en présence d'une base telle que la triéthylamine, pour accéder au composé III.

b) Traitement du composé III par le dérivé IV, dans lequel  $R_3$  et A ont la même signification que précédemment, dans un milieu sodium - méthanol ou tertibutylate de potassium - tertibutanol, pour donner le composé I.

Méthode B :

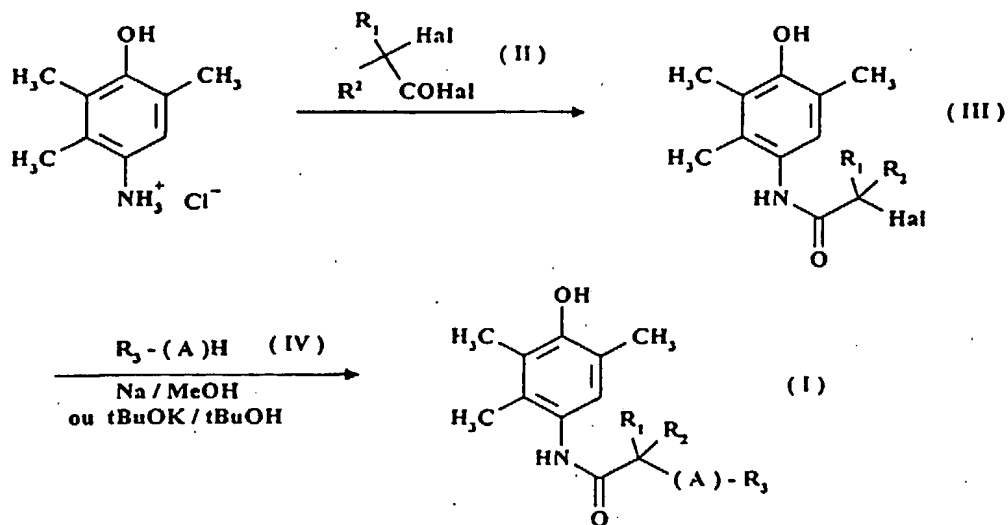
- Traitement du chlorhydrate 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un  $\alpha$  halogéno acide V, dans lequel Hal,  $R_1$ ,  $R_2$  ont la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le dicyclohexyl carbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium et d'une base telle que la triéthylamine, pour accéder au composé III, traité ensuite de façon identique à celle décrite dans la méthode A-b.

Méthode C :

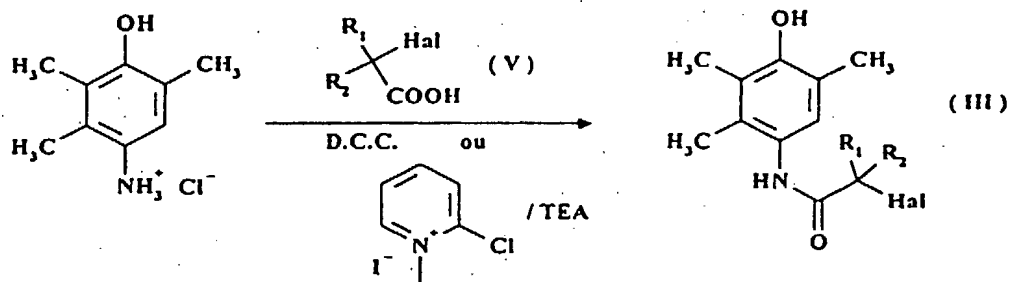
- Traitement du chlorhydrate 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par le dérivé VI, dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et A ont la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le chloroformate d'éthyle, ou le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium, et de thiéthylamine, pour donner le composé I.

## SCHEMA I

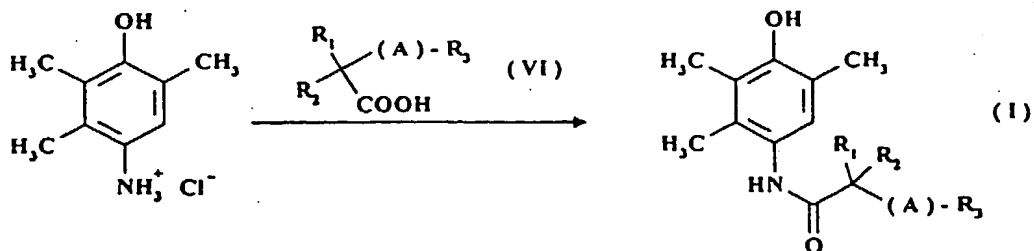
## METHODE A



## METHODE B



## METHODE C

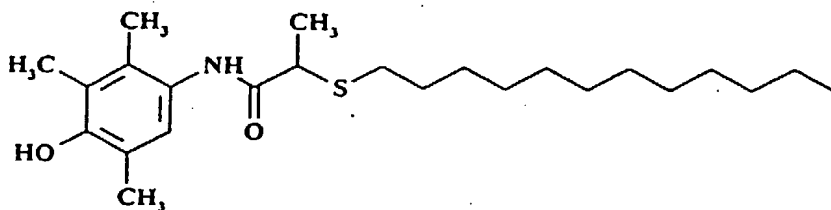


L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui constituent des modes de réalisation avantageux selon l'invention.

### Exemple 1 :

(méthode A)

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-propionanilide 1.



a - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -bromo-propionanilide 1a.

A une solution de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,87g ; 0,01 mole) dans le diméthylformamide placée sous azote, on ajoute la triéthylamine (3,48 ml ; 0,25 mole) - on additionne ensuite goutte à goutte le chlorure d' $\alpha$ -bromo propionyle (1,32 ml ; 0,0125 mole) et on agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante.

Après dilution à l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique N et à l'eau puis séchée (Mg SO<sub>4</sub>) et concentrée à sec sous vide. Le résidu est repris à l'hexane, filtré et séché pour donner le composé 1a (2,10 g).

F = 186°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck R<sub>f</sub> = 0,61 (AcOEt).

b - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-propionanilide 1.

Le n-dodécaneéthiol (2,11 ml ; 0,0088 mole) est dissous dans le méthanol (20 ml) puis additionné de méthylate de sodium (0,47 g ; 0,0088 mole). Après 15 minutes de contact, le composé 1a (2,10 g ; 0,0073 mole) est ajouté et la masse réactionnelle portée à 60°C pendant 2 heures. Le méthanol est ensuite évaporé puis le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle.

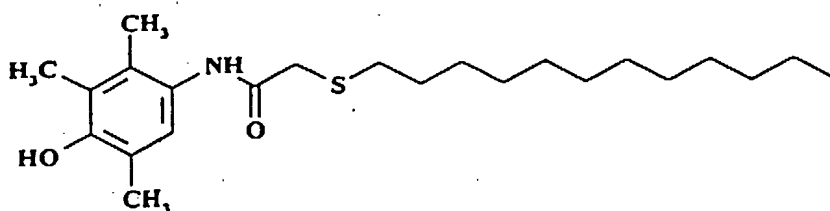
La phase organique, lavée à l'eau et séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) est concentrée à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (élution acétate d'éthyle - hexane 30-70) pour donner 1,24 g de cristaux blancs (1).

$F = 123^\circ\text{C}$

5 CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0,59$  (AcOEt - Hexane 50-50).

### Exemple 2 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-acétanilide 2.



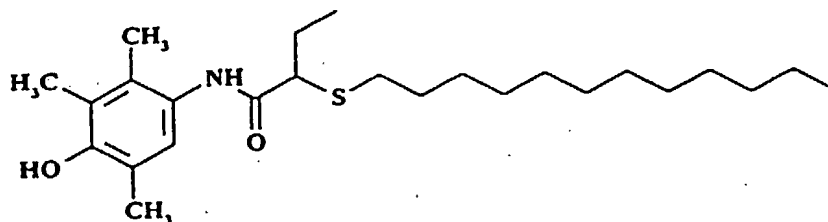
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de bromoacétyle.

15  $F = 99^\circ\text{C}$

CCM : gel de Silice 60F254 Merck  $R_f = 0,51$  (AcOEt - Hexane 50-50).

### Exemple 3 :

20 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-butyranilide 3.



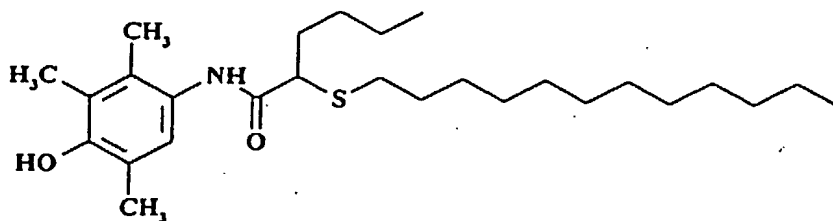
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromobutyryle.

25  $F = 127^\circ\text{C}$

CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0,61$  (AcOEt - Hexane 50-50).

**Exemple 4 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-hexananilide 4.



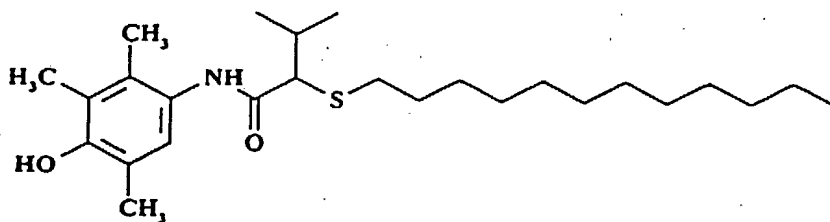
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromo-hexanoyle.

F = 80°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,36 (AcOEt - Hexane 30-70).

**Exemple 5 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isovaléranilide 5.



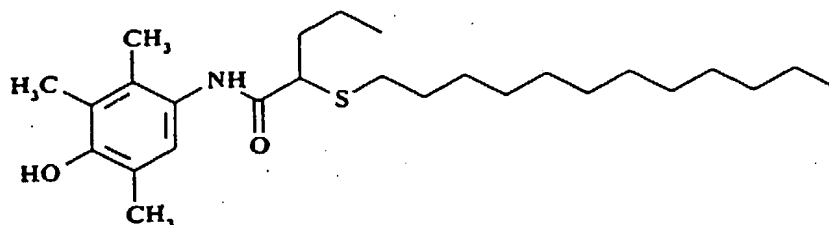
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le chlorure de 2-bromo-isovaléryle.

F = 123°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,30 (AcOEt - Hexane 30-70).

**Exemple 6 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-valéranilide 6.



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le bromure de 2-bromovaléryle.

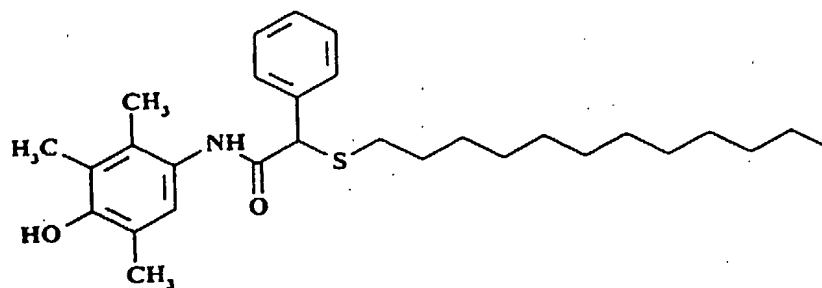
10 F = 116°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,39 (AcOEt - Hexane 30-70).

**Exemple 7 :**

15 (méthode B)

2',3',5'-triméthyl-4-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide 7.



20

a) 2',3',5'-triméthyl- 4'-hydroxy- $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phényl acétanilide 7.

A une suspension de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,27 g ; 0,0067 mole) dans le chlorure de méthylène (35 ml) placée sous azote, on ajoute la triéthylamine (0,94 ml ; 0,0067 mole).

25

L'acide  $\alpha$ -chlorophénylacétique (1,27 g ; 0,0074 mole) et le dicyclohexyl carbodiimide (1,54 g ; 0,0074 mole) sont ensuite ajoutés et le mélange réactionnel agité énergiquement pendant 2 heures à température ambiante.

A  
da  
tri.  
(5,  
à  
pu  
l'e  
rés  
bla  
F :  
CC



Après filtration de la dicyclohexyl urée formée, la phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique N/10, à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporation à sec sous vide, le résidu est repris à l'éther éthylique. Les cristaux formés sont filtrés et séchés pour donner le composé **7a** (1,22 g).

F = 199°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0.68$  (AcOEt - Hexane 50-50).

b) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide **7**.

Le composé est préparé selon la technique décrite à l'exemple 1b, en partant du composé **7a**.

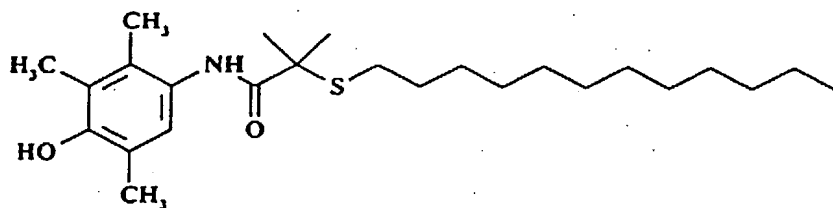
F = 129°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0.64$  (AcOEt - Hexane 50-50).

### Exemple 8 :

(méthode C)

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isobutyranilide **8**.



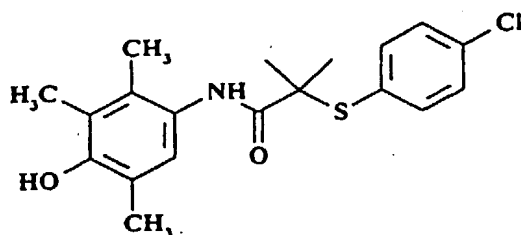
A une suspension d'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium (5,75 g ; 0,022 mole) dans le chloroforme (225 ml), on ajoute successivement le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino-phénol (3,52 g ; 0,018 mole), l'acide  $\alpha$ -dodécylthio-isobutyrique (5,41 g ; 0,018 mole) et la triéthylamine (9,4 ml ; 0,067 mole) puis chauffe 2 heures à reflux - La masse réactionnelle est refroidie, diluée à l'éther éthylique (350 ml) puis filtrée. Cette phase organique est ensuite lavée à l'acide chlorhydrique N, à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentration à sec sous vide, le résidu est repris à l'éther isopropylique et filtré pour donner 7,32 g de cristaux blancs du composé **8**.

F = 71°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck  $R_f = 0.65$  (AcOEt - Hexane 50-50).

**Exemple 9 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophényl thio-isobutyranilide 9.



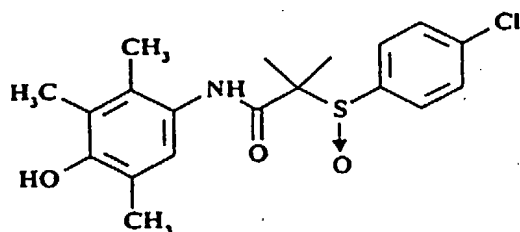
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8, en utilisant l'acide  $\alpha$ -p.chlorophénylthio-isobutyrique.

F = 134°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,54 (AcOEt - Hexane 50-50).

**Exemple 10 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ - p.chlorophényl sulfinyl isobutyranilide 10.



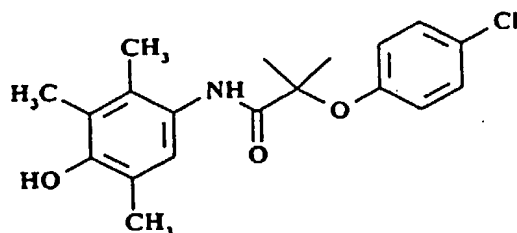
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8 , en utilisant l'acide  $\alpha$ -p. chloro phényl sulfinyl isobutyrique.

F = 157 - 158°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,33 (AcOEt - Hexane 50-50).

**Exemple 11 :**

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-  $\alpha$ -p. chloro phénoxy isobutyranilide.



A une solution d'acide clofibrique (2,14 g ; 0,01 mole) et de triéthylamine (1,48 ml ; 0,0105 mole) dans le tétrahydrofurane (25 ml) refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte le chloroformate d'éthyle (0,96 ml ; 0,01 mole). Après 20 minutes d'agitation, l'anhydride mixte obtenu est additionné lentement à une suspension de chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol (1,87 g ; 0,01 mole) dans le diméthyl formamide (10 ml) et la triéthylamine (1,48 ml ; 0,0105 mole).

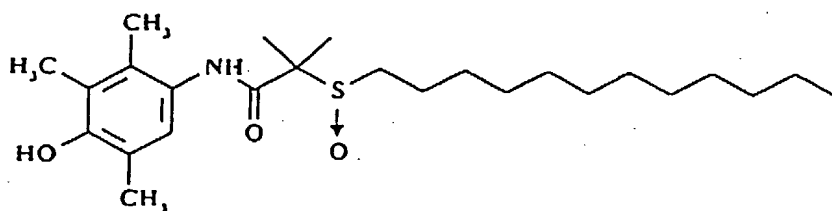
Le mélange réactionnel maintenu sous courant d'azote, est agité 1 heure à 5°C puis 12 heures à température ambiante - puis versé dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle - La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éther éthylique puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner le composé 11.

F = 175°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck R<sub>f</sub> = 0,30 (AcOEt - Hexane 30-70).

#### Exemple 12 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécyl sulfinyl isobutyranilide 12.



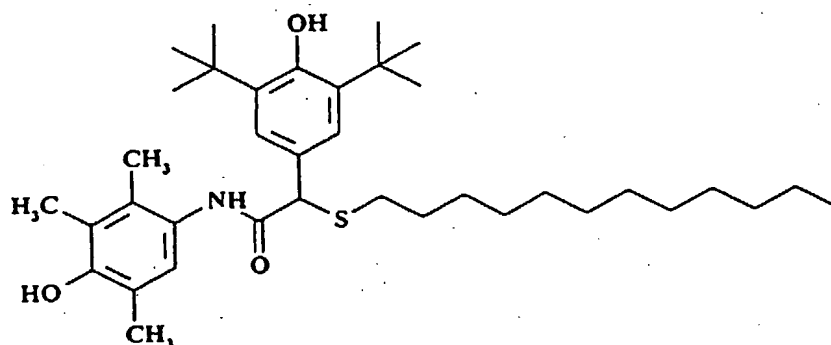
Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 8 en utilisant l'acide α-dodécyl sulfinyl-isobutyrique.

F = 73°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck R<sub>f</sub> = 0,43 (AcOEt - Hexane).

#### Exemple 13 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-α-(3,5-diterbutyl-4-hydroxy)-phényl acétanilide 13.



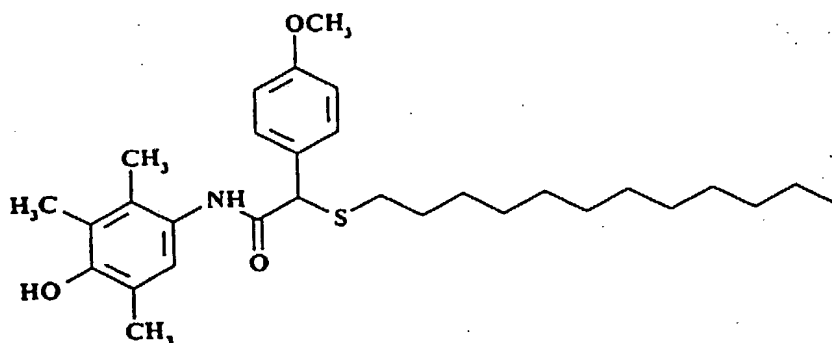
- 5 Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 11 en utilisant l'acide α-dodécylthio-3,5-diterbutyl-4-hydroxy phényl acétique.

F = 150°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,31 (AcOEt - Hexane 30-70).

10 **Exemple 14 :**

2',3',5'-triméthyl-4-hydroxy-α-dodécylthio-α-p. méthoxy phényl acétanilide 14.



15

Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide α-dodécyl thio-α-p. méthoxy phényl acétique.

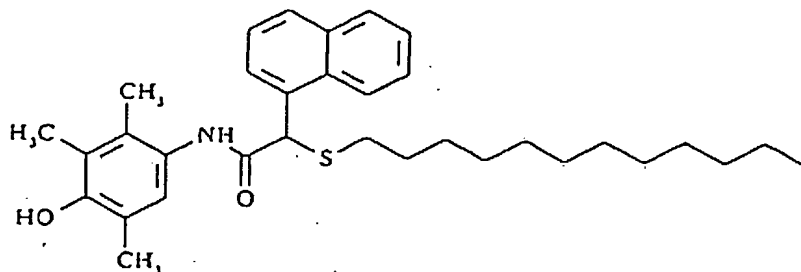
20 F = 122°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,74 (AcOEt - Hexane 30-70).

25

Exemple 15 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphthyl acétanilide 15.



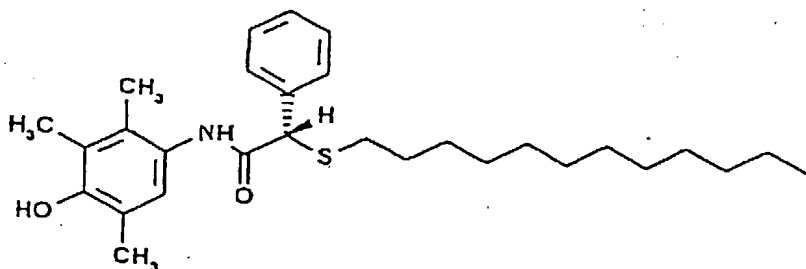
Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide  $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphthyl acétique.

F = 134°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf : 0,60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - AcOEt 95-5).

Exemple 16 :

(+) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide 16.



Ce composé est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 7a en utilisant l'acide (+) $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétique.

F = 128°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck Rf = 0,64 (AcOEt - Hexane 50-50).

$\alpha_D^{25} = + 34,7^\circ$  (C = 0,5 ; Ethanol).

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans le traitement de la maladie athéromateuse.

- 5 Les composés ont été étudiés pour leur effet inhibiteur de l'ACAT et hypocholestérolémiant chez le rat d'une part et pour leur effet antioxydant d'autre part.

1) Inhibition de l'ACAT :

10

L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acyl CoA : cholestérol O acyl transférase) des composés a été évaluée in vitro en utilisant la technique de H. CHAUTAN et al. (Analytical Biochemistry, 173, 436-439, 1988).

- 15 Les activités, exprimées en concentrations inhibitrices 50 % (CI<sub>50</sub>) obtenues avec certains produits de l'invention sont reportées, à titre d'exemple dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1

20

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
2	0,30
3	0,31
4	0,16
5	0,63
6	0,11
7	0,18
8	0,19
9	1,12
11	1,10
16	0,16
CI 976	1,04
DUP 128	0,1

5

0

5

3

E.  
qu  
liq

## 2) Activité hypocholestérolémiant :

Des rats mâles (160-180 g) sont soumis pendant 4 jours à un régime hypercholestérolémique Altromin C 1061 et traités parallèlement par voie orale par les composés en suspension dans une solution de Tween 80 à 2 % dans de l'eau distillée.

Le 5ème jour, les animaux non à jeun sont anesthésiés à l'éther éthylique, exsanguinés par prélèvement sur EDTA à l'aorte abdominale. Le sang est immédiatement centrifugé et le plasma conservé à 4°C.

Le cholestérol plasmatique est alors dosé par la méthode CHOD-PAP (Boehringer Mannheim Réf. 237574). La dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>) correspond à la dose qui réduit de moitié la concentration en cholestérol plasmatique par rapport aux animaux témoins.

Composés n°	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
2	> 10
3	4
4	0,5
5	1
6	1
7	0,2
8	10
14	1
16	0,15
CI 976	8,3
DUP 128	1,1

## 3) Activité antioxydante :

### a) Péroxydation chimique.

En présence de Fe<sup>3+</sup> et d'ADP, l'acide dihydroxy fumarique subit une autooxydation qui génère des radicaux libres oxygénés. Ces derniers entraînent la peroxydation des lipides microsomaux hépatiques.

Cette peroxydation, effectuée sur des microsomes de foie de rat, est mesurée selon la technique à l'acide thiobarbiturique (formation de TBARS) telle que décrite par S.Y.H. TSE et al. (Biochemical Pharmacology, Vol 42, n° 3, 459-464, 1991).

5

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
2	5
3	> 10
4	0,5
5	5
6	0,3
7	0,6
8	3
CI 976	> 10
DUP 128	> 10
Vitamine E	2,3

b) Oxydation des LDL.

- 10 Les LDL humaines (Sigma L 2139) sont oxydées par CuSO<sub>4</sub> 10 μM. Après une période d'incubation de 6 heures, la peroxydation est évaluée par mesure des TBARS par spectrophotométrie à 532 nanomètres.

Composés n°	CI <sub>50</sub> (μM)
4	10
7	13
12	3
16	4
CI 976	100
DUP 128	30
Vitamine E	10

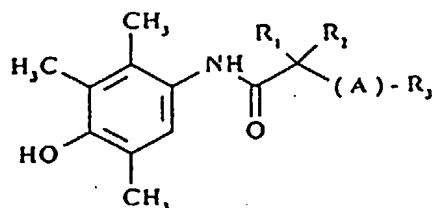


Les composés de l'invention sont des hypocholestérolémiants inhibiteurs d'ACAT et antioxydants qui peuvent être utilisés pour le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

- 5 Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous la forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale ou locale, par exemple sous forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables et contenir les excipients appropriés.
- 0 La posologie quotidienne peut aller de 10 à 3000 mg.

REVENDICATIONS

1) Nouveaux dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale 1



dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre :

. l'hydrogène

. un radical alcoyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>

. un groupement aromatique tel que phényle, naphthyle ou pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, hydroxyle ou halogéno;

R<sub>3</sub> représente une chaîne alcoyle linéaire ou ramifiée en C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>, hydroxyle ou halogéno;

A représente un atome d'oxygène ou de soufre ou le groupement sulfoxy; sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères, ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs centres asymétriques;

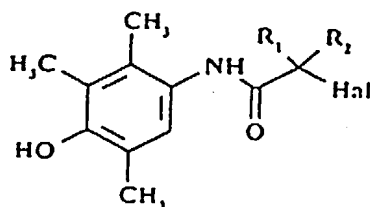
2) Composés répondant à la formule générale I, selon la revendication 1, sélectionnés parmi le groupe suivant :

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-propionanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-butyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-hexananilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-dodécylthio-isovaléranilide.

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-valéranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio-isobutyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophénylthio-isobutyranilide.
- 5 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophényl sulfinyl isobutyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -p. chlorophénoxy isobutyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécyl sulfinyl isobutyranilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -(3,5-diterbutyl-4-hydroxy)-phényl acétanilide.
- 10 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -p.méthoxy phényl acétanilide.
- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -naphtyl acétanilide.
- (+)2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- $\alpha$ -dodécylthio- $\alpha$ -phényl acétanilide;

3) Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

a) - dans une première étape, on traite le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol par un  $\alpha$ -halogéno-halogénure d'acyle en présence d'une base telle que la triéthylamine pour fournir l'intermédiaire III



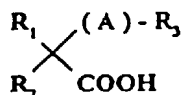
III

dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome;

b) - dans une deuxième étape on traite l'intermédiaire III par un dérivé  $R_3$  (A)H, dans lequel  $R_3$  et A sont tels que définis dans la revendication 1, dans un milieu sodium-méthanol ou tertibutylate de potassium - tertibutanol;

4) Procédé de préparation des composés selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'intermédiaire III peut être obtenu par action d'un  $\alpha$  halogéno acide en présence d'un activateur tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium et d'une base telle que la triéthylamine sur le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-aminophénol;

- 5) Procédé de préparation des composés selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on traite le chlorhydrate de 2,3,6-triméthyl-4-amino phénol par un dérivé VI



5

10 dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et A sont tels que définis dans la revendication 1, en activant par le chloroformate d'éthyle ou par le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl-pyridinium en présence d'une base telle que la triéthylamine;

15

- 6) A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon les revendications 1 ou 2, en particulier à titre de médicaments utilisés pour le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose;

20

- 7) Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I selon l'une quelconque des revendications 1 et 2;
- 8) Utilisation de composés de formule générale I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence **manifeste** de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☒ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

2741619

N° d'enregistrement national : 95 14086

N° de publication :

1.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	
<b>2.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL</b>  EP-A-0 559 898 (TAISHO PHARMACETICAL)  PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 262 (C-1201), 19 Mai 1994 & JP-A-06 040898 (TAISHO PHARMACEUTICAL), 15 Février 1994  EP-A-0 619 312 (TAISHO PHARMACEUTICAL)	
<b>3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES</b>	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**